METODE DIAGNOSTIK TUBERKULOSIS DAN RESISTENSINYA MELALUI FITUR SENSOR KOLORIMETRI BERBASIS NANOPARTIKEL EMAS TERINTEGRASI *M-HEALTH*

KARYA ILMIAH YANG DIAJUKAN UNTUK MENGIKUTI PEMILIHAN MAHASISWA BERPRESTASI TINGKAT NASIONAL

OLEH

ANNISA DEWI NUGRAHANI

NIM 130110160011

PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

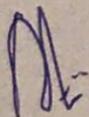
UNIVERSITAS PADJADJARAN

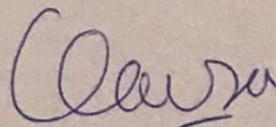
BANDUNG, 2019

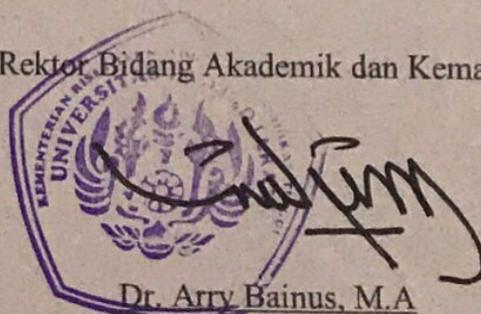
LEMBAR PENGESAHAN

Judul Karya Tulis	: Metode Diagnostik Tuberkulosis dan Resistensinya melalui Fitur Sensor Kolorimetri Berbasis Nanopartikel Emas Terintegrasi mHealth
Bidang Karya Tulis	: IPA - Kesehatan Masyarakat
Nama	: Annisa Dewi Nugrahani
NIM	: 130110160011
Program Studi	: Pendidikan Dokter
Fakultas	: Kedokteran
Universitas	: Universitas Padjadjaran
Dosen Pembimbing	: Nur Atik, dr. M.Kes, Ph.D.
NIP	: 198110102008011019

Sumedang, 11 April 2019

Dosen Pembimbing,

Nur Atik, dr. M.Kes, Ph.D.
NIP. 198110102008011019

Mahasiswa,

Annisa Dewi Nugrahani
NIM 130110160011

Wakil Rektor Bidang Akademik dan Kemahasiswaan

Dr. Arry Bainus, M.A
NIP. 196106271990011001

SURAT PERNYATAAN

Saya bertanda tangan di bawah ini:

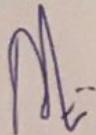
Nama	: Annisa Dewi Nugrahani
Tempat/Tanggal Lahir	: Semarang, 20 April 1999
Program Studi	: Pendidikan Dokter
Fakultas	: Kedokteran
Perguruan Tinggi	: Universitas Padjadjaran
Judul Karya Tulis	:

METODE DIAGNOSTIK TUBERKULOSIS DAN RESISTENSINYA
MELALUI FITUR SENSOR KOLORIMETRI BERBASIS NANOPARTIKEL EMAS
TERINTEGRASI *M-HEALTH*

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya sampaikan pada kegiatan Pilmapres ini adalah benar karya saya sendiri tanpa tindakan plagiarisme dan belum pernah diikutsertakan dalam lomba karya tulis.

Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan saya tersebut tidak benar, saya bersedia menerima sanksi dalam bentuk pembatalan predikat Mahasiswa Berprestasi.

Sumedang, 11 April 2019

Mengetahui,

Dosen Pembimbing	Yang menyatakan
	METERAI TEMPEL F1F8CAFF575628662 6000 ENAM RIBU RUPIAH
Nur Atik, dr. M.Kes, Ph.D.	Annisa Dewi Nugrahani
NIP. 198110102008011019	NIM 130110160011

KATA PENGANTAR

Segala puji dan rasa syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penulisan karya tulis ilmiah berjudul "Metode Diagnostik Tuberkulosis dan Resistensinya melalui Fitur Sensor Kolorimetri Berbasis Nanopartikel Emas Terintegrasi mHealth" yang diajukan sebagai salah satu syarat Pemilihan Mahasiswa Berprestasi Nasional 2019.

Penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya atas seluruh bantuan yang diberikan, baik secara langsung maupun tidak langsung selama penyusunan karya tulis. Secara khusus, rasa terima kasih tersebut penulis sampaikan kepada pihak-pihak sebagai berikut:

1. Rektor Universitas Padjadjaran, Prof. Dr. med. Tri Hanggono Achmad, dr., yang telah memberikan izin dan fasilitas penyusunan karya tulis ilmiah ini;
2. Seluruh jajaran rektorat dan dosen Universitas Padjadjaran atas segala ilmu yang telah diajarkan;
3. Dosen pembimbing penulisan karya tulis ilmiah, dr. Nur Atik, M.Kes, Ph.D., yang selalu memberikan masukan dan nasihat terkait penulisan dan pembelajaran selama proses penulisan karya tulis ini;
4. Kedua orang tua penulis, Ibu Ardiani Noviyanti dan Bapak Nugroho Arianto serta keluarga yang selalu mendukung aktivitas penulis.

Dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga karya tulis ini dapat menambah wawasan bagi pembaca serta memberikan manfaat bagi terwujudnya Tujuan Pembangunan Berkelanjutan atau *Sustainable Development Goals* (SDGs) yang berkaitan dengan kesehatan.

Bandung, April 2019

Annisa Dewi Nugrahani

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR TABEL

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: *Auto Immuno Deficiency Syndrome*
AuNP	: Nanopartikel Emas
DNA	: *Deoxyribonucleic acid*/ Asam deoksiribonukleat
dsDNA	: *Double-stranded* DNA/DNA untai ganda
eHealth	: *Electronic Health*
EMB	: Etambutol
ILFU	: *Initial Loss To Follow-Up*
INH	: Isoniazid
KEMENKES RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
MDR-TB	: *Multidrug Resistance Tuberculosis*
mHealth	: *Mobile Health*
PBB	: Perserikatan Bangsa-Bangsa
PCR	: *Polymerase Chain Reaction*
PZA	: Pirazinamid
RIF	: Rifampisin
SDGs	: *Sustainable Development Goals*
SPR	: *Surface Plasmon Resonance*
ssDNA	: *Single-stranded DNA*/ DNA untai tunggal
TB	: Tuberkulosis
WHO	: *World Health Organization*
XDR-TB	: *Extensive Drug Resistance*

SUMMARY

Global community should reflect the paradox that tuberculosis still remains as the major public health problem despite of the efforts in combating tuberculosis through several interventional programs. Tuberculosis is one of the communicable diseases that becomes the leading cause of morbidity and mortality. Currently, Indonesia is listed as the second highest tuberculosis-infected country while previously being at the fourth place. These problems are surely an indicative of some failures in tuberculosis control programs.

Studies show that the most essential component of tuberculosis control is prevention by early diagnosis. Early diagnosis will allow tuberculosis to be treated more effectively. However, there are still many tuberculosis patients who are late to be diagnosed due to some limitations of current tuberculosis diagnostic methods. The current gold standard for tuberculosis is the detection of Mycobacterium tuberculosis (Mtb) as the etiology of tuberculosis by culture or molecular methods. Culture method with sputum smear still has limited sensitivity due to its high false-negative results. Furthermore, molecular method for tuberculosis is still not affordable in price for many less-developed countries and requiring skillful operators. Therefore, these modalities are not ideal enough as screening methods in developing countries.

As a consequence of these limitations, patients are more likely to be treated late. Beside that, low drug compliance also remains as a problem for those who have been treated. As a result, they become more prone to develop resistances towards anti-tuberculosis regimens. These resistances are developed due to Mtb's genetic mutation and it varies depending on the type of drugs used. Therefore, a novel strategy to increase the diagnostic efficacy and efficiency is urgently needed.

This paper comes up to deliver an applicative idea to enhance the efficacy and efficiency of tuberculosis and its resistances' diagnosis in the era of industrial revolution 4.0. The idea is to use a colorimetric sensing strategy −a method of

determining the concentration of a chemical compound in a solution with the aid of color reagents– employing gold nanoparticle. Gold nanoparticle also has surface plasmon resonance (SPR) thermal feature which is a collective oscillation of electron on its surface at a specific wavelength which will induce visible color changes. Gold nanoparticle has shown to have many advantages for colorimetric assay such as high sensitivity, naked-eye readout, and complex instrument free. Thereby, gold nanoparticle can be used as a diagnostic tool for tuberculosis.

As a solution, the proposed idea is using a colorimetric sensing strategy employing gold nanoparticles with a paper-based analytical platform for the diagnosis of tuberculosis and its resistances. Prior to the surface plasmon resonance effect, gold nanoparticles are covered by single-stranded DNA (ssDNA) synthesized with a minimum reagent that is designed to bind complementary with target DNA of Mtb. In order to adapt this tuberculosis diagnosis method to resource-limited settings, this label-free single-stranded DNA (ssDNA) and unmodified gold nanoparticle solution-based technique are extended to a paper-based (cellulose paper) system. After the Mtb DNA (particularly dsDNA) is extracted from human blood, the dsDNA will be heated and mixed with the gold nanoparticle and ssDNA in a cellulose paper. This process will induce the hybridization of ssDNA probe molecules with targeted Mtb's dsDNA that has already been separated due to heating process before. The hybridization event changes the surface charge density of the nanoparticles, causing them to aggregate to various degrees, which modifies the color of the solution. The result of this process is modification of paper's color into various gradient color as qualitative data that should be quantified to determine the concentration of Mtb DNA and type of resistances.

In the era of industrial revolution 4.0, digitalization of quantification method has increasingly widespread. Mobile health (mHealth) as a software for diagnostic on smartphone is a form of this adaptation. mHealth will quantify the qualitative results automatically that are obtained after being captured by smartphone's camera. This method provides faster diagnostic results than previous methods with minimum reagents.

Ultimately, this proposed strategy can potentially be applied by healthcare provider for everyone as an early diagnosis strategy of tuberculosis and its resistances. This strategy has many advantages including more practical and rapid diagnostic results with high accuracy. However, several recommendations for stakeholders of this technology application are elaborated to achieve Sustainable Development Goals number three.

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis masih menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan bahwa penyakit tuberkulosis dengan segala dampaknya harus segera dieliminasi pada tahun 2030 (Glaziou *et al.*, 2013; WHO, 2015b; Raviglione and Sulis, 2016). Sama halnya dengan di Indonesia, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) juga menargetkan bahwa Indonesia harus bebas dari tuberkulosis pada tahun 2030 (Kemenkes RI, 2017). Berdasarkan hal tersebut, tuberkulosis masih menjadi prioritas utama dalam penindaklanjutan program *Sustainable Development Goals* (SDGs) dalam bidang kesehatan.

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (kuman TB). Kuman ini ditransmisikan dari satu penderita kepada orang lain melalui percik renik yang disebarkan saat batuk maupun bersin (Kemenkes RI, 2011). Kuman TB adalah bakteri berbentuk batang yang memiliki sebuah kromosom sirkular dengan *deoxyribonucleic acid* (DNA) sebagai komponen genomnya (Colvin *et al.*, 2015). Secara filogenik, kuman TB berasal dari famili *Mycobacteriaceae* akibat morfologi struktur dindingnya yang kaya akan lemak dan asam mikolat. (Gordon and Parish, 2018). Akibat kondisi tersebut, kuman TB disebut sebagai bakteri patogen.

Saat ini, tuberkulosis masih menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global walaupun berbagai upaya telah dilakukan untuk mengeradikasi penyakit ini hingga menguras $3,5 milyar USD. Penyakit ini menyumbang sebanyak 9,6 juta kasus baru dan 1,5 juta kematian setiap tahunnya di seluruh dunia pada tahun 2015 (Kauffmann, 2010). Dari seluruh kasus tuberkulosis, 95% di antaranya terjadi di negara berkembang. Pada tahun 2017, WHO melaporkan bahwa Indonesia menjadi negara dengan pasien tuberkulosis terbanyak ke-2 di dunia. Padahal, sebelumnya Indonesia berada di peringkat ke-4. Hal ini mengindikasikan maraknya peningkatan kasus tuberkulosis di Indonesia (WHO, 2017b; S Ahmad, 2018). Berdasarkan data dari Kemenkes RI, tuberkulosis juga

menjadi salah satu penyebab utama kematian dan kesakitan di Indonesia. Terlebih lagi, sekitar 75% penderita tuberkulosis adalah kelompok usia yang produktif secara ekonomi (15-50 tahun) (Kemenkes RI, 2013). Akibatnya, kondisi ini dapat menambah beban sosioekonomi negara.

Sejumlah studi menyatakan bahwa komponen yang paling esensial dalam penanganan dan kontrol dari tuberkulosis adalah diagnosis dini sehingga pasien dapat segera ditangani dengan tatalaksana yang efektif. Akan tetapi, pada kenyataannya, masih banyak penderita tuberkulosis yang mengalami keterlambatan diagnosis. Selain disebabkan oleh faktor pasien, kondisi ini dapat terjadi karena akses kesehatan yang masih cukup sulit di negara berkembang seperti Indonesia (Paul *et al.*, 2012; Rossato Silva, Müller and de Tarso Roth Dalcin, 2012; Deponti *et al.*, 2013). Salah satu faktornya adalah karena letak geografis yang beragam sehingga kesenjangan pelayanan kesehatan di Indonesia mencapai 20.9% (Kemenkes RI, 2013). Hal ini disertai pula dengan keterbatasan metode diagnostik tuberkulosis yang tersedia saat ini (Paul *et al.*, 2012; Ryu, 2015). Kombinasi faktor-faktor tersebut menjadi hal yang berpotensi menyebabkan kegagalan program eradikasi tuberkulosis yang telah dicanangkan.

Keterbatasan pada metode diagnostik tuberkulosis yang tersedia saat ini menjadi salah satu hal yang menyebabkan gagalnya program eradikasi tuberkulosis. Standar baku yang telah ditetapkan oleh Kemenkes untuk mendiagnosis seseorang menderita tuberkulosis aktif adalah adanya kuman TB yang didapatkan, baik melalui apusan dahak maupun secara molekular yang relatif mutakhir (Achkar *et al.*, 2011). Pemeriksaan deteksi kuman tuberkulosis konvensional dari dahak pasien masih belum efektif karena membutuhkan waktu lebih dalam prosesnya. Selain itu, kesalahan dalam prosedur mengeluarkan dahak dapat menimbulkan adanya negatif palsu pada hasil pemeriksaan. Di sisi lainnya, uji molekular yang sangat canggih dengan menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) masih memerlukan biaya yang belum cukup ekonomis, energi listrik relatif besar, banyak reagen dalam prosesnya, serta sumber daya manusia yang harus memiliki keterampilan khusus untuk melakukan prosedur PCR (Nema, 2012). Berdasarkan fakta tersebut, metode ini belum cukup ideal untuk menjadi metode skrining tuberkulosis beserta resistensinya di negara berkembang seperti Indonesia.

Konsekuensi dari belum cukup idealnya metode diagnostik tuberkulosis menyebabkan pasien rentan terlambat untuk terdiagnosis. Selain itu, saat ini masih terdapat masalah kepatuhan mengonsumsi obat pada pasien tuberkulosis. Hal ini dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi atau kekebalan kuman TB terhadap regimen anti tuberkulosis seperti isoniazid dan rifampisin akibat mutasi pada DNA kuman TB (Kumar *et al.*, 2015; Seifert *et al.*, 2015). Apabila hal ini dibiarkan, risiko endemik dan penanganan akan semakin kompleks. Berdasarkan hal-hal tersebut, diperlukan gerakan global untuk memecahkan masalah akibat tuberkulosis beserta resistensinya. Oleh karena itu, inovasi yang dapat meningkatkan efektivitas dan efisiensi dari metode diagnostik tuberkulosis sangat diperlukan.

Dewasa ini penggunaan logam emas berskala nano di bidang ilmu kedokteran sedang berkembang pesat. Salah satu logam berskala nano dikembangkan menjadi nanopartikel emas (*Gold Nanoparticle*/AuNP) (Chen *et al.*, 2014). Berbagai penelitian sebelumnya menunjukkan terdapat berbagai keunggulan nanopartikel emas dibandingkan dengan nanopartikel lainnya. Keunggulan nanopartikel emas yang dapat dimanfaatkan adalah kemampuan biosensor karena nanopartikel emas memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi terhadap rangsangan. Hal ini diakibatkan nanopartikel emas memiliki fitur unik yang dinamakan dengan *surface plasmon resonance* (SPR) (Amendola *et al.*, 2017). Fitur ini menyebabkan komponen elektron pada nanopartikel emas berubah sehingga dapat menyebabkan terjadinya perubahan warna nanopartikel yang terlihat secara kasat mata. Metode inilah yang disebut sebagai sensor kolorimetri, yaitu proses analisis kimia melalui perbandingan warna (Tsai *et al.*, 2017). Keunggulan dan fitur unik dari SPR inilah yang menjadikan nanopartikel emas dapat digunakan untuk mendiagnosis berbagai penyakit termasuk di antaranya adalah tuberkulosis.

Penelitian mengenai metode diagnostik penyakit menggunakan sensor kolorimetri dengan nanopartikel emas sudah banyak dilaporkan. Tsai et al., (2017) telah melaporkan bahwa metode ini dapat digunakan untuk mendiagnosis tuberkulosis. Akan tetapi, metode tersebut hanya mampu mendeteksi keberadaan kuman TB tanpa mampu mendeteksi keberadaan resistensinya (Tsai *et al.*, 2017). Oleh karena itu, inovasi yang ditawarkan adalah penggunaan sensor kolorimetri dengan nanopartikel emas yang juga mampu mendeteksi keberadaan resistensi

berdasarkan gradasi perubahan warna. Gradasi perubahan warna tersebut terjadi karena adanya sekuens DNA mutan yang berbeda dari kuman TB akibat pola kesalahan prosedur pengobatan yang beragam. Metode ini memiliki potensi untuk membedakan jenis resistensi melalui proses kuantifikasi secara lebih lanjut.

Saat ini manusia sedang berada pada era Revolusi Industri 4.0 dimana teknologi akan berfusi dan menghapuskan batas-batas di antara dunia fisik, digital, dan biologis. Salah satu bentuk adaptasi pada era ini adalah penggunaan teknologi *mobile health* (mHealth) (L Wallis *et al.*, 2017). Setelah didapatkan data kualitatif berupa perubahan warna pada nanopartikel emas, gradasi warna yang dihasilkan dapat dikuantifikasi lebih lanjut dengan mHealth. Proses digitalisasi dari diagnostik tuberkulosis dan resistensinya mampu meningkatkan efisiensi metode dan keakuratan hasil diagnosis dengan waktu yang lebih cepat.

1.2 Rumusan/ Identifikasi Masalah

Permasalahan yang diangkat dan diselesaikan melalui karya tulis ilmiah ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana cara meningkatkan keberhasilan metode diagnostik tuberkulosis beserta resistensinya melalui uji DNA kuman TB dengan metode sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas?
2. Bagaimana strategi aplikasi uji DNA kuman TB beserta resistensinya dengan metode sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas yang terintegrasi dengan mHealth?

1.3 Gagasan Kreatif

Karya tulis ini menawarkan dua strategi untuk meningkatkan efektifitas dan efisiensi metode diagnostik pasien tuberkulosis dan resistensinya pada era revolusi industri 4.0. Pertama, yaitu melalui uji DNA kuman TB dan resistensinya dengan metode sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas yang diadopsi pada kertas selulosa. Nanopartikel emas yang terdapat pada kertas selulosa tersebut akan dilapisi oleh untaian DNA sintetik khusus yang akan berikatan dengan DNA kuman TB. Setelah diteteskan DNA dari darah pasien terduga tuberkulosis yang sudah dipanaskan, DNA dari kuman TB akan terurai. DNA tersebut akan berikatan

dengan untaian DNA pasangannya pada permukaan nanopartikel emas. Hal ini akan memicu terjadinya *surface plasmon resonance* (SPR) dari nanopartikel emas sehingga akan terjadi perubahan warna. Metode ini dapat mendeteksi keberadaan kuman TB beserta resistensinya melalui adanya perubahan warna kertas selulosa. Strategi kedua, setelah didapatkan data kualitatif yakni perubahan warna beserta gradasinya pada *sample* yang mengandung kuman TB, kertas selulosa yang nanopartikel emasnya mengalami perubahan warna akan diambil gambarnya melalui sensor kamera pada *smartphone*. Setelah itu, gradasi warna dari gambar yang telah diambil akan dianalisis lebih lanjut melalui algoritma pada mHealth. Pasca analisis, didapatkan data kuantitatif yang menyatakan perubahan intensitas warna yang selaras dengan konsentrasi kuman TB dan jenis resistensinya. Seluruh rangkaian proses ini dapat dilakukan secara praktis dalam waktu yang lebih cepat sehingga penanganan yang tepat dan efektif dapat segera diberikan.

1.4 Tujuan dan Manfaat Penulisan

Tujuan karya tulis ini adalah (1) mendapatkan metode uji DNA kuman TB beserta resistensinya melalui metode sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas, serta (2) mengembangkan strategi aplikasi dari metode tersebut dengan terintegrasi mHealth sebagai inovasi untuk meningkatkan efektifitas metode diagnostik tuberkulosis beserta resistensinya. Adapun manfaat dari karya tulis ini adalah untuk memberikan kajian integratif dan rekomendasi terhadap pengembangan metode diagnostik tuberkulosis sebagai upaya pencapaian SDGs pada era revolusi industri 4.0.

1.5 Metode Penulisan

Karya tulis ini disusun dengan metode studi pustaka tersistematis dari referensi berupa jurnal dan *textbook* yang didapatkan melalui kata kunci. Kata kunci yang digunakan adalah *mHealth, nanopartikel emas, sensor kolorimetri*, dan *tuberkulosis*. Kemudian, informasi yang didapatkan dari jurnal dan *textbook* tersebut diseleksi untuk mendapatkan artikel yang relevan dengan topik. Setelah artikel dan jurnal diseleksi, data dianalisis dan disintesis untuk kemudian disusun menjadi karya tulis ilmiah.

BAB II
TELAAH PUSTAKA

2.1 Tingginya Kesakitan dan Kematian akibat Tuberkulosis menjadi Salah Satu Target *Sustainable Development Goals* (SDGs)

Dunia dihadapkan oleh sejumlah permasalahan global yang membutuhkan upaya bersama untuk menanganinya. Oleh karena itu, pada tahun 2015 Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) mencanangkan sebuah langkah transformatif yang dikenal sebagai *Sustainable Development Goals* (SDGs). Tujuan ke-3 pada SDGs adalah mengenai kesehatan. Salah satu target yang tertuang dalam SDGs ke-3 adalah pada akhir tahun 2030, seluruh epidemik dari penyakit menular harus dieradikasi. Di samping itu, WHO pada tahun 2016 membentuk visi dan misi sebagai perwujudan dari SDGs yang disebut dengan *#WORKFORCE2030* (WHO, 2015a). Program ini berisikan berbagai kebijakan bersama untuk mencapai tujuan SDGs dengan mendorong penelitian dan inovasi yang implementatif.

Tuberkulosis masih menjadi salah satu permasalahan utama penyakit menular di dunia. Selain itu, tuberkulosis juga dapat menurunkan produktivitas dan kesejahteraan masyarakat sehingga dapat meningkatkan beban sosioekonomi dunia. Walaupun berbagai program telah dicanangkan untuk mengintervensi tuberkulosis, angka kejadian dari tuberkulosis masih tinggi. (WHO, 2017a) Inovasi pada metode diagnostik tuberkulosis dan resistensinya sangat diperlukan untuk menekan prevalensi tuberkulosis. Karya tulis ini diperlukan untuk menghasilkan produk inovasi diagnostik tuberkulosis dan resistensinya yang efektif dan implementatif sebagai solusi permasalahan tuberkulosis global.

2.2 *Mycobacterium tuberculosis*: Profil Kuman TB

Bakteri penyebab tuberkulosis adalah *Mycobacterium tuberculosis* (kuman TB). Bakteri ini bersifat aerob dan berbentuk batang dengan ukuran sekitar 0,4x3 μm. Kuman TB memiliki sebuah kromosom sirkular dengan 4.411.532 pasang basa DNA sebagai komponen genomnya. Bakteri ini memiliki sifat "tahan asam" akibat integritas dinding bakteri yang terbuat dari lilin, fosfat, serta asam mikolat (asam lemak rantai panjang C78-C90) (Brooks *et al.*, 2013; Gordon and Parish, 2018). Keberadaan komponen inilah yang menyebabkan kuman TB bersifat patogenik.

Setelah ditularkan, kuman TB akan masuk saluran pernapasan menuju alveolus dan menginduksi respon kekebalan tubuh. Akibatnya, infeksi dari kuman TB akan menimbulkan manifestasi klinis (Ahmad S, 2018). Kondisi ini dapat ditangani dengan pengobatan sesuai rekomendasi berupa pemberian isoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA) dan etambutol (EMB) selama dua minggu pertama dan isoniazid serta rifampisin pada empat bulan selanjutnya (Kemenkes RI, 2011). Mengingat bahwa kuman TB memiliki tingkat virulensi yang tinggi, tatalaksana dari tuberkulosis dapat dikatakan cukup kompleks.

2.3 Profil DNA sebagai Komponen Genetik dari Kuman TB

Setiap organisme memiliki molekul yang menyimpan substansi genetika. Komponen tersebut adalah DNA atau *deoxyribonucleic* acid. DNA memiliki struktur pilinan utas ganda (*double-stranded*) yang antiparalel dengan komponen-komponennya. Komponen tersebut adalah gula pentosa (deoksiribosa), gugus fosfat, dan pasangan basa yang disebut sebagai nukleotida. Pasangan basa pada DNA terdiri dari dua macam, yaitu basa purin dan pirimidin. Basa purin tersusun atas adenin (A) dan guanin (G) yang memiliki struktur cincin ganda. Adapun basa pirimidin terdiri dari sitosin (C) dan timin (T) yang bercincin tunggal. Ketika guanin berikatan dengan sitosin, maka akan terbentuk tiga ikatan hidrogen. Di sisi lainnya, apabila adenin berikatan dengan timin, maka hanya akan terbentuk dua ikatan hidrogen (Campbell *et al.*, 2014). Kumpulan lengkap materi genetik (DNA) inilah yang akan terorganisasi sebagai genom (**Gambar 2.1**).

Gambar 2.1 Skema Struktur DNA (Sumber : Campbell *et al.*, 2014)

2.4 Mekanisme Resistensi Kuman TB terhadap Regimen Anti-Tuberkulosis

Kuman TB pada pasien tuberkulosis dapat mengalami resistensi atau kekebalan. Hal ini dapat terjadi apabila pasien tuberkulosis tidak tuntas mengonsumsi regimen anti tuberkulosis, terdapat kesalahan peresepan akibat kesalahan diagnostik, dan apabila seseorang tertular dari pasien yang mengalami resistensi terhadap regimen anti tuberkulosis (Kemenkes RI, 2011). Faktor-faktor tersebut akan memicu terjadinya mutasi atau perubahan susunan DNA dari kuman TB sebagai bentuk adaptasi dari kuman tersebut. Akibatnya, target pengobatan menjadi kabur karena adanya mutasi tersebut. Kuman TB menjadi resisten atau kebal terhadap pengobatan utama yaitu isoniazid dan rifampisin. Keadaan ini disebut sebagai *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB). Sejumlah studi telah menunjukkan bahwa resistensi terhadap isoniazid pada umumnya diakibatkan oleh mutasi pada gen *promoter-inhA*, *katGdan*, *kasA*, *ahpC*, serta *iniB* DNA kuman TB. Adapun resistensi pada rifampisin terjadi akibat adanya mutasi gen rpoB DNA kuman TB (Walker *et al.*, 2015; Farhat *et al.*, 2016). Perubahan komponen dari gen-gen tersebut dapat menjadi penanda resistensi kuman TB dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

2.5 Permasalahan Diagnosis Tuberkulosis di Indonesia

Proses diagnosis menjadi komponen yang paling esensial dalam penanganan dan kontrol dari tuberkulosis. Metode diagnostik yang akurat akan mempercepat pemberian tatalaksana yang efektif kepada pasien. Setakat ini, standar baku metode diagnostik tuberkulosis adalah dengan mendeteksi keberadaan kuman TB melalui apusan dahak ataupun melalui molekular (Achkar *et al.*, 2011). Adapun diagnosis melalui metode pencitraan *X-Ray* dan uji Mantoux masih memiliki tingkat sensitivitas yang rendah (Mor *et al.*, 2012). Hal ini mengindikasikan bahwa metode diagnostik tuberkulosis saat ini masih memiliki beberapa keterbatasan.

Metode standar baku diagnostik tuberkulosis yang tersedia saat ini memiliki keunggulan dan kekurangan masing-masing seperti yang dipaparkan pada Tabel 2.1 berikut ini:

Tabel 2.1 Keunggulan dan Kelemahan Metode Diagnostik Kuman TB

	Mikroskopik dengan Apus Dahak	**Molekular dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR)**
Keunggulan	- Masih menjadi metode primer dalam diagnosis tuberkulosis - Relatif mudah dan murah dilakukan	- Merupakan metode paling mutakhir dan akurat saat ini - *Sample* berasal dari DNA pada darah manusia. (Kandungan konsentrasi kuman TB kuat untuk dapat terdeteksi sehingga hasil positif palsu menjadi minimum.)
Kelemahan	- Rentan untuk mengalami kesalahan prosedur pengambilan dahak sehingga dapat memberi hasil negatif palsu yang tinggi. (Jika jumlah kuman TB yang terkandung dalam dahak tidak mencapai ambang batas minimum deteksi, yaitu 10.000 bakteri/ml *sample.*) - Belum efektif mendeteksi tuberkulosis	- Harga alat belum cukup ekonomis - Membutuhkan banyak reagen - Membutuhkan energi listrik yang besar - Belum dapat menjangkau daerah-daerah dengan tingkat pelayanan kesehatan yang masih minim - Prosedur harus dilakukan oleh seseorang dengan

	ekstrapulmonal dan tuberkulosis dengan HIV/AIDS - Membutuhkan waktu lebih dalam prosesnya	keterampilan yang tinggi. - Proses deteksi masih membutuhkan waktu lebih

(Sumber: Desikan, 2013; Ganavalli *et al.*, 2013)

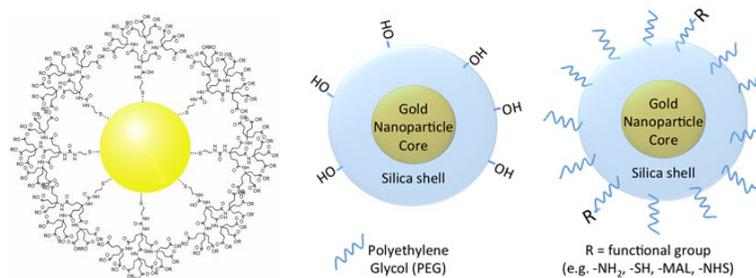
2.6 Prinsip Kerja Sensor Kolorimetri

Sensor kolorimetri adalah sebuah metode analisis kimia mengenai perbandingan dengan menggunakan perbedaan warna. Metode ini mengukur warna suatu zat yang relatif terhadap cahaya putih sebagai perbandingan absorpsi cahaya (Chen *et al.*, 2014). Metode ini memiliki keuntungan, di antaranya yakni lebih mudah dalam menetapkan kuantitas zat yang sangat kecil. Hal ini dapat terjadi karena sensor kolorimetri menggunakan suatu zat yang mudah diinduksi perubahan warnanya (Thiha and Ibrahim, 2015). Dengan demikian, metode ini dapat digunakan sebagai metode diagnostik yang ideal untuk penyakit.

2.7 Prinsip dan Keunggulan Nanopartikel Emas

Saat ini, proses sensor kolorimetri mulai gencar menggunakan nanomaterial berupa nanopartikel karena sensitif terhadap perubahan warna. Nanopartikel merupakan material yang memiliki ukuran berkisar di antara 1-100 nm. Salah satu jenis nanopartikel yang mulai gencar digunakan dalam dunia sensor kolorimetri adalah nanopartikel emas/aurum (*Gold Nanoparticle*/AuNP) (**Gambar 2.2**). Nanopartikel emas adalah nanopartikel berbasis logam emas yang dapat menghantarkan dan menerima gelombang elektromagnetik (Chen *et al.*, 2014; Cao *et al.*, 2017). Nanopartikel ini berpotensi digunakan untuk meningkatkan kualitas diagnosis penyakit sebagai skema alternatif dari sensor biokimia konvensional.

Nanopartikel emas memiliki karakteristik khusus sehingga lebih unggul daripada nanopartikel lainnya. Proses produksi nanopartikel emas relatif mudah karena melalui proses reduksi garam emas. Karena memiliki fitur berupa sifat optoelektronik, komponen kimiawi, biokompatibiltas, dan stabilitas yang sangat baik, nanopartikel emas dapat digunakan untuk proses analisis cepat (Chen *et al.*,

2014). Selain itu, nanopartikel emas memiliki fitur termal berupa *surface plasmon resonance* (SPR). Fitur ini menyebabkan elektron bebas pada permukaan nanopartikel emas dapat mengalami resonansi bila dipaparkan gelombang dengan frekuensi spesifik. Kondisi tersebut dapat menginduksi perubahan warna yang terlihat secara kasat mata (Amendola *et al.*, 2017). Oleh karena itu, pemanfaatan fitur SPR nanopartikel emas menjadi prospek yang baik dalam proses diagnosis penyakit melalui metode sensor kolorimetri.

Gambar 2.2 Skema Struktur dari Nanopartikel Emas/Aurum (AuNP)
(Sumber: Son *et al*, 2014)

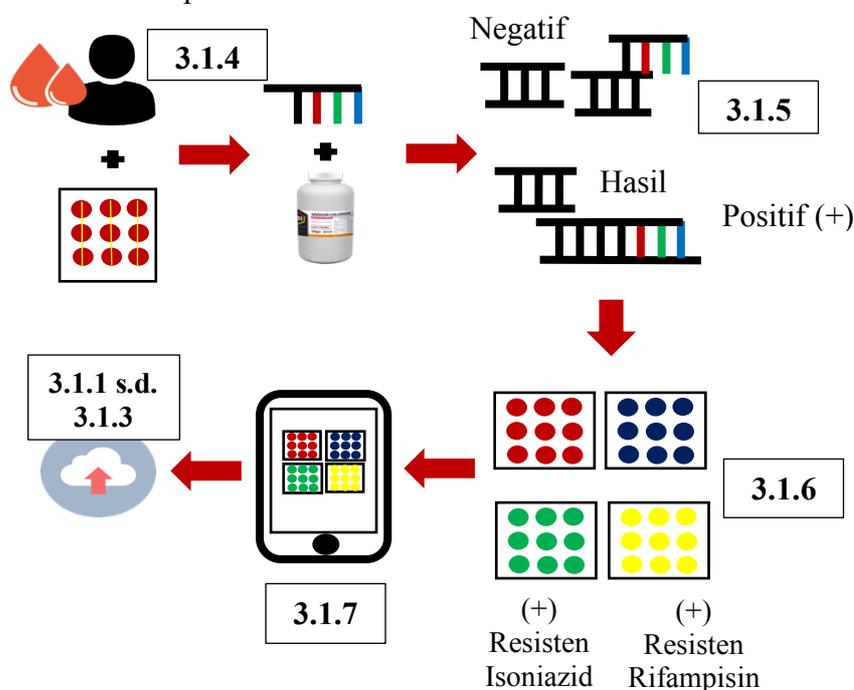
2.8 Prinsip mHealth pada Era Revolusi Industri 4.0

Saat ini dunia sedang dihadapkan dengan sebuah tantangan sekaligus peluang pada era revolusi industri 4.0. Revolusi Industri 4.0 adalah suatu fase dimana teknologi akan berfusi dan menghapuskan batas-batas di antara dunia fisik, digital, dan biologis (Dukyong, 2017). Sebagai salah satu bentuk adaptasi pada era ini di dalam bidang kesehatan adalah penggunaan teknologi *mobile health* (mHealth) pada *smartphone*.

Teknologi mHealth adalah penggunaan komputasi digital dan komunikasi seluler untuk meningkatkan pelayanan kesehatan masyarakat (DiStefano and Schmidt, 2016; Dukyong, 2017). Salah satu fitur mHealth adalah sebagai media yang dapat mempermudah proses diagnosis penyakit melalui algoritma yang ada di dalamnya (S, Jonas *et al.*, 2015; Tsai *et al.*, 2017). Selain itu, menurut laporan dari lembaga riset *digital marketing* Emarketer 2018, jumlah pengguna aktif *smartphone* di Indonesia mencapai lebih dari 100 juta orang (Kemkominfo, 2018). Hal ini menjadikan fitur mHealth memiliki prospek implementasi yang sangat baik khususnya dalam membantu proses diagnosis penyakit.

BAB III
ANALISIS DAN SINTESIS

3.1 Uji DNA Kuman TB dan Resistensinya dengan Metode Sensor Kolorimetri berbasis Nanopartikel Emas sebagai Solusi Permasalahan Diagnostik Tuberkulosis

Dalam upaya meningkatkan keberhasilan upaya intervensi tuberkulosis, dibutuhkan suatu inovasi metode diagnostik yang lebih efektif dan efisien untuk menyukseskan program tersebut. Strategi yang dapat diaplikasikan adalah dengan penggunaan sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas. Nanopartikel emas tersebut akan dilapisi oleh oligonukleotida atau sekuens DNA pasangan dari DNA kuman TB yang tujuannya adalah untuk meningkatkan intensitas dari perubahan warna. Perubahan warna yang terjadi mengindikasikan adanya keberadaan kuman TB serta jenis resistensinya. Strategi ini diimplementasikan dengan mengadopsi kertas selulosa yang sudah dilapisi oleh nanopartikel emas dan sekuens DNA pasangan dari DNA kuman TB. Sebagai sebuah kebaruan, metode ini tidak hanya mendeteksi keberadaan tuberkulosis saja, melainkan juga dapat mendeteksi keberadaan resistensi pada tuberkulosis.

Gambar 3.1 Skema Prosedur Diagnostik Tuberkulosis dan Resistensinya (Sumber: Olahan Penulis)

Berdasarkan **Gambar 3.1** di atas, skema proses metode diagnostik tuberkulosis dan resistensinya dengan sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas yang terintegrasi dengan mHealth adalah sebagai berikut:

3.1.1 Proses Sintesis Nanopartikel Emas

Saat ini, nanopartikel emas sedang gencar digunakan sebagai material dalam sensor kolorimetri untuk mendeteksi penyakit. Terdapat dua tahap proses sintesis nanopartikel emas. Pertama, nanopartikel emas akan disintesis melalui reduksi sitrat dan ditentukan terlebih dahulu puncak absorpsi saat panjang gelombang 520 nm (Chen *et al.*, 2014). Kedua, cairan koloid yang berwarna merah akan terbentuk dengan diameter sekitar 13 ± 1 nm (Elghanian *et al.*, 1997). Konsentrasi koloid yang terbentuk sudah diestimasikan terlebih dahulu berdasarkan spektrum absorpsinya.

3.1.2 Proses Sintesis Oligonukleotida

Supaya nanopartikel emas dapat berubah warna melalui proses SPR, maka dibutuhkan suatu substansi yang mampu memicu perubahan tersebut sekaligus mendeteksi keberadaan DNA kuman TB dan resistensinya. Substansi tersebut adalah oligonukleotida berupa sekuens DNA untai tunggal atau *single-stranded* DNA (ssDNA) sintetik (Elghanian *et al.*, 1997). Sekuens DNA untai tunggal yang berada pada permukaan nanopartikel akibat interaksi hidrofobik harus bersifat komplementer secara spesifik dengan sekuens DNA kuman TB dan resistensinya . Maka dari itu, menentukan sekuens DNA kuman TB yang bersifat spesifik seperti pada area gen *IS6110 TB* (**Gambar 3.2**) merupakan langkah yang paling penting.

primer name	sequence
RF15	5′-CCG AAG CGG CGC TGG-3′
RF20	5′-CCG AAG CGG CGC TGG ACG AG-3′
F15S10	5′-GCC GCT TCG GAC CAC-3′
F20S10	5′-GCC GCT TCG GAC CAC CAG CA-3′
RMU	5′-GGACCCGTCCCAAGCGGATG-3′
E20	5′-CCG ACG CCT ACG CTC GCA GG-3′
LMR	5′-CCTAACCGGCTGTGGGTAGC-3′
F25	5′-GTG GTC CGA AGC GGC GCT GGA CGA G-3′
F30	5′-TGC TGG TGG TCC GAA GCG GCG CTG GAC GAG-3′

Gambar 3.2 Sekuens DNA Target pada Kuman TB (Tsai *et al.*, 2017)

Sebagai sebuah inovasi sekaligus kebaruan yang ditawarkan, metode diagnostik ini dapat dikembangkan untuk mendeteksi keberadaan kuman TB yang mengalami resistensi terhadap regimen anti-tuberkulosis. Hal ini juga berpengaruh terhadap jenis oligonukleotida DNA untai tunggal yang akan melapisi nanopartikel emas. Pada resistensi isoniazid, keberadaan sekuens DNA kuman TB yang mengalami mutasi pada gen *promoter-inhA*, *katGdan*, *kasA*, *ahpC*, serta *iniB* DNA kuman TB menjadi penanda spesifik akan adanya resistensi terhadap isoniazid. Di sisi lainnya, mutase pada gen rpoB DNA menjadi penanda keberadaan resistensi rifampisin (Farhat *et al.*, 2016). Dengan mengetahui sekuens mutasi pada resistensi, DNA untai tunggal atau ssDNA yang akan berkomplemen dengan sekuens pada area tersebut dapat disintesis untuk mendeteksi keberadaan resistensi.

3.1.3 Penggunaan Kertas Selulosa sebagai Wadah dari Nanopartikel Emas dan Oligonukleotida

Suatu media sangat dibutuhkan untuk meningkatkan efisiensi dari penggunaan metode diagnostik tuberkulosis dengan sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas khususnya di daerah dengan sumber daya dan akses terhadap pelayanan kesehatan yang terbatas. Kertas telah dikembangkan oleh dunia biomedis sebagai media suatu metode deteksi penyakit pada daerah dengan sumber daya terbatas (S *et al.*, 2015). Penggunaan kertas sebagai media yang membantu metode diagnostik penyakit memiliki beberapa keunggulan di antaranya karena harganya yang terjangkau, mudah dibuat, penggunaan *sample* yang efisien, mudah disimpan, serta mudah digunakan. Pada metode diagnostik ini, kertas yang digunakan adalah kertas selulosa (Tsai *et al.*, 2017). Kertas selulosa akan dilapisi oleh nanopartikel emas yang sudah termodifikasi oleh oligonukleotida DNA untai tunggal yang akan berpasangan dengan DNA kuman TB dan sekuens resistensinya.

3.1.4 Persiapan *Sample* DNA dari Darah Pasien

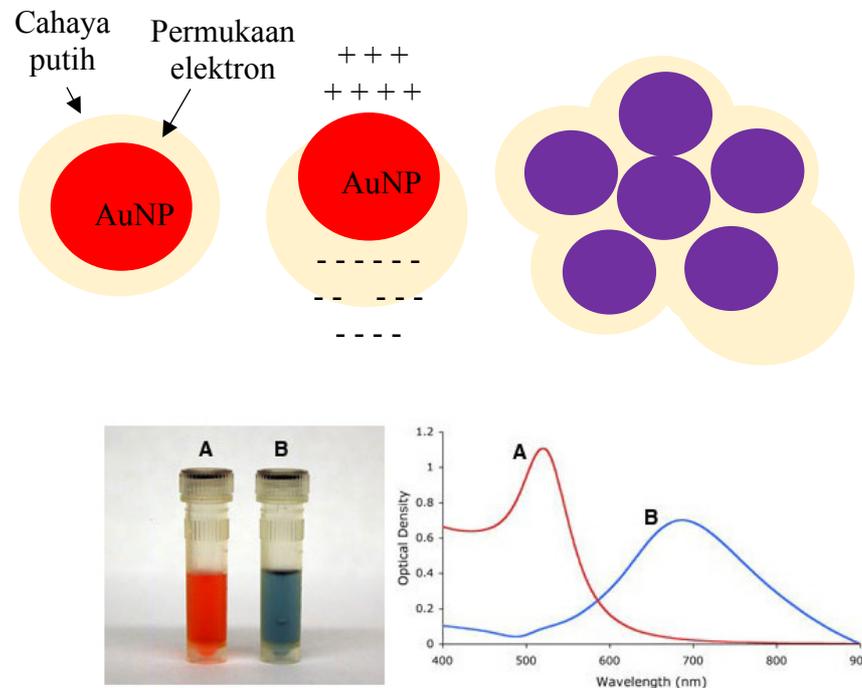
Penggunaan *sample* DNA dari darah untuk mendeteksi keberadaan kuman TB memiliki tingkat akurasi yang tinggi. Konsentrasi kuman TB cukup besar pada aliran darah sehingga hasil pemeriksaan akan minim positif palsu. Darah diambil melalui proses flebotomi dari pembuluh vena atau kapiler yang umumnya berada di lengan. Setelah darah didapatkan, DNA yang terkandung dalam darah akan

disentrifugasi untuk mendapatkan DNA murni. DNA tersebut kemudian dipanaskan selama tiga menit pada suhu 95^{o}C sehingga DNA kuman TB pada darah akan terurai. Tujuan pemanasan ini adalah supaya DNA kuman TB yang sudah terurai dapat berikatan dengan pasangannya di permukaan nanopartikel emas pada kertas selulosa.

3.1.5 Mekanisme Uji DNA Kuman TB dan Resistensinya dengan Metode Sensor Kolorimetri berbasis Nanopartikel Emas

Setelah alat dan bahan siap, maka proses diagnosis tuberkulosis melalui sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas pada kertas selulosa dapat dilakukan. DNA dari darah yang telah dipanaskan akan diteteskan pada kertas selulosa yang dilapisi oleh nanopartikel emas dan oligonukleotida DNA untai tunggal. Dengan bantuan NaCl 0.1 M, DNA kuman TB yang sudah terurai akan secara alamiah berikatan dengan sekuens oligonukelotida pasangannya pada permukaan nanopartikel emas (Tsai *et al.*, 2017). DNA yang saling berikatan mengandung gugus fungsional OH^- (hidroksil) sebagai gugus basa. Gugus basa pada DNA yang saling berkomplemen akan berikatan dengan komponen emas/aurum (Au) pada nanopartikel emas (Elghanian *et al.*, 1997). Ikatan antar substansi tersebut sangat esensial dalam memicu terjadinya *surface plasmon resonance* (SPR).

SPR akan terjadi sejak DNA saling berikatan. Kondisi ini menyebabkan terjadinya vibrasi nanopartikel emas. Akibatnya, elektron bebas pada permukaan nanopartikel emas dapat mengalami resonansi bila dipaparkan gelombang dengan frekuensi spesifik (Elghanian *et al.*, 1997; Amendola *et al.*, 2017). Perubahan komponen elektron bebas dapat menurunkan potensial zeta antar molekul nanopartikel. Potensial zeta adalah suatu potensial elektrokinetik yang berasal dari akumulasi muatan elektrik pada permukaan partikel ketika tersuspensi dalam medium polar. Apabila penurunan potensial zeta semakin jauh dari nol, nanopartikel emas akan semakin terdispersi merata (Amendola *et al.*, 2017). Hal ini dapat terjadi akibat ukuran partikel semakin mengecil. Karena proses tersebut, nanopartikel emas yang awalnya berwarna merah akan berubah menjadi warna biru apabila terdapat DNA kuman TB (Tsai *et al.*, 2017). Oleh karena itu, perubahan warna nanopartikel emas yang dapat terlihat jelas melalui mata telanjang atau

analisis lebih lanjut dengan spektrofotometer (**Gambar 3.3**) berperan sebagai *contrast agent* sekaligus indikator keberadaan DNA kuman TB maupun resistensinya.

Gambar 3.3 Mekanisme *surface plasmon resonance* (SPR) pada nanopartikel emas dan perbandingan warna hasil antara sebelum dan sesudah diinduksi SPR (Sumber: Amendola *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2017)

3.1.6 Perubahan Warna sebagai Data Kualitatif

Perubahan warna dengan varian gradasi akan terjadi saat metode sensor kolorimetri bekerja. Perubahan warna timbul akibat molekul dengan komposisi pigmen dan struktur atom yang berbeda mengabsorpsi cahaya (Chen *et al.*, 2014; Thiha and Ibrahim, 2015). Gradasi spektrum warna pada sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas terjadi karena sekuens DNA yang berikatan cukup bervariasi, yaitu sekuens yang resisten dan non-resisten. Selain itu, konsentrasi DNA kuman TB juga dapat mempengaruhi warna karena hal ini akan mempengaruhi struktur atom dan absorpsi cahaya (Tsai *et al.*, 2017). Dengan

demikian, metode ini dapat membedakan pasien yang menderita tuberkulosis non-resisten maupun tuberkulosis resisten.

3.1.7 Kuantifikasi Gradasi Warna dengan mHealth

Gradasi warna yang ditimbulkan dapat menyatakan diagnosis pasien apakah tuberkulosis, tuberkulosis dengan resistensi, atau tidak menderita tuberkulosis. Setelah didapatkan data kualitatif berupa gradasi warna pada kertas selulosa yang dilapisi oleh nanopartikel emas, perlu dilakukan kuanitifikasi lebih lanjut mengenai derajat konsentrasi kuman TB serta komponen DNA kuman TB yang terkandung di dalamnya apakah resisten atau tidak. Pada umumnya proses ini dilakukan di laboratorium dengan peralatan yang mahal dan canggih. Akan tetapi, supaya metode ini dapat juga diaplikasikan di daerah pelosok, maka penggunaan metode kuantifikasi yang lebih mudah namun akurat sangat dibutuhkan. Sebagai terobosan, mHealth atau "*mobile health*" yang merupakan sebuah perangkat lunak menjadi sebuah peluang untuk proses kuantifikasi data kualitatif pada era revolusi industri 4.0 (S, Jonas *et al.*, 2015). Perangkat lunak mHealth dibuat melalui proses *coding* pewarnaan dengan algoritma tertentu sehingga sistem ini dapat bekerja pada *smartphone*. Perangkat ini bekerja tanpa kuota internet dan mulai menjalankan fungsinya setelah kamera pada *smartphone* mengambil gambar data kualitatif. Kemudian, gambar data kualitatif hasil uji sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas akan diproses melalui algoritma yang ada (*image processing*) (Wu, Allebach dan Analoui, 2000). Setelah itu, perangkat ini akan menampilkan hasil kuantifikasi berupa konsentrasi DNA kuman TB beserta jenis resistensi yang diderita oleh pasien dalam kurun waktu satu menit. Maka dari itu, mHealth berperan dalam membantu sekaligus mempersingkat proses diagnosis tuberkulosis.

3.2 Strategi Aplikasi Strategi Aplikasi dan Keuntungan Inovasi bagi Tenaga Kesehatan dan Pasien

Metode sensor kolorimetri hadir sebagai inovasi diagnostik mutakhir pada tuberkulosis untuk mendeteksi keberadaan DNA kuman TB beserta resistensinya. Luaran yang diharapkan dari inovasi ini adalah produksi kertas selulosa yang sudah dilapisi nanopartikel emas beserta oligonukleotida DNA untai tunggal pasangan

DNA kuman TB dan resistensinya. Metode sensor kolorimetri dengan nanopartikel emas ini memiliki berbagai keunggulan di antaranya: (1) metode ini relatif mudah digunakan karena hanya dengan menggunakan kertas, *sample* DNA dari darah pasien, dan *smartphone* berisi mHealth, diagnosis tuberkulosis serta resistensinya dapat ditegakkan, serta (2) diagnosis dapat ditegakkan secara cepat (menghemat waktu 1-2 jam dibandingkan metode PCR) dan memiliki hasil akurat dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

Beberapa keunggulan tersebut menjadikan metode ini memiliki prospek implementasi yang baik khususnya bagi tenaga kesehatan di daerah yang minim akses terhadap fasilitas pelayanan kesehatannya. Maka dari itu, diagnostik tuberkulosis beserta resistensinya dapat segera ditegakkan sehingga tatalaksana efektif dan akurat segera diberikan kepada pasien. Tentunya, hal ini akan memberikan prognosis yang jauh lebih baik pada pasien. Selain itu, data yang muncul dapat digunakan oleh peneliti untuk pengembangan tatalaksana dari tuberkulosis. Kombinasi dari berbagai keuntungan metode tersebut diharapkan dapat mewujudkan tujuan dan target dari SDGs.

BAB IV
SIMPULAN DAN REKOMENDASI

4.1 Simpulan

1. Pertama, melalui uji DNA kuman TB dan resistensinya dengan metode sensor kolorimetri berbasis nanopartikel emas yang diadopsi pada kertas selulosa dapat meningkatkan keberhasilan metode diagnostik tuberkulosis beserta resistensinya. Nanopartikel emas yang terdapat pada kertas selulosa tersebut akan dilapisi oleh untaian DNA sintetik khusus yang akan berikatan dengan DNA kuman TB. Setelah diteteskan DNA yang sudah dipanaskan dari darah pasien terduga tuberkulosis, DNA dari kuman TB akan terurai. DNA tersebut akan berikatan dengan untaian DNA pasangannya pada permukaan nanopartikel emas. Hal ini akan memicu terjadinya *surface plasmon resonance* (SPR) dari nanopartikel emas sehingga akan terjadi perubahan warna. Oleh karena itu, metode ini dapat mendeteksi keberadaan kuman TB beserta resistensinya melalui adanya perubahan warna nanopartikel emas yang melapisi kertas selulosa.
2. Kedua, setelah didapatkan data kualitatif yakni perubahan warna beserta gradasinya pada *sample* yang mengandung kuman TB, kertas selulosa yang nanopartikel emasnya mengalami perubahan warna akan diambil gambarnya melalui sensor kamera pada *smartphone*. Setelah itu, gradasi warna dari gambar yang telah diambil akan dianalisis lebih lanjut melalui algoritma pada aplikasi lunak mHealth sebagai strategi aplikasi selanjutnya dari metode ini. Setelah analisis, didapatkan data kuantitatif yang menyatakan perubahan intensitas warna (dalam *pixel*) yang selaras dengan konsentrasi kuman TB. Proses ini dapat dilakukan dalam waktu yang cepat tanpa harus menggunakan kuota internet untuk menentukan adanya tuberkulosis beserta resistensinya pada pasien.

4.2 Rekomendasi

1. Pengumpulan data pendukung berupa kajian literatur lanjutan maupun penelitian tahap awal yang terkait dengan penelitian ini dengan pihak

universitas baik pada bidang keilmuan kesehatan, elektro dan informatika, maupun bidang keilmuan terkait lainnya dari mahasiswa maupun peneliti.

2. Penelitian tahap klinis untuk mendukung tingkat keterapan metode diagnostik yang ditawarkan. Selain itu, dukungan berupa pendanaan dari pihak institusi penelitian pemerintah ataupun swasta untuk uji klinis sangat diharapkan untuk mendukung jalannya penelitian.
3. Penyampaian ide yang ditawarkan dalam bentuk *prototype* kepada pemangku kepentingan untuk diuji lebih lanjut bersama dengan pemerintah, dalam hal ini Kementerian Riset dan Teknologi sebagai pemberi kebijakan terhadap kelayakan penelitian ini.
4. Legalisasi penerapan ide yang ditawarkan sebagai pilihan metode diagnostik tuberkulosis dan resistensinya yang baru, lebih praktis, cepat, dan akurat demi terwujudnya *Sustainable Development Goals* (SDGs) oleh pemerintah, dalam hal ini Kementerian Kesehatan sebagai pemberi kebijakan bila pengaplikasian teknologi diagnostik ini telah mencapai uji klinis pasien tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Achkar, J. M. *et al.* (2011) 'Adjunctive tests for diagnosis of tuberculosis: Serology, ELISPOT for site-specific lymphocytes, urinary lipoarabinomannan, string test, and fine needle aspiration', *Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1093/infdis/jir450.
2. Amendola, V. *et al.* (2017) 'Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: A review', *Journal of Physics Condensed Matter*. doi: 10.1088/1361-648X/aa60f3.
3. Brooks, G. F. *et al.* (2013) *Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology*. Available at: http://www.dokternida.rekansejawat.com/dokumen/DEPKES-Pedoman-Nasional-Penanggulangan-TBC-2011-Dokternida.com.pdf.
4. Campbell, N. A. *et al.* (2014) *Biology, A Global Approach*, *Biology, A Global Approach*.
5. Cao, G. *et al.* (2017) 'Gold Nanoparticle-Based Colorimetric Assay for Selenium Detection via Hydride Generation', *Analytical Chemistry*. doi: 10.1021/acs.analchem.7b00337.
6. Chen, W. W. *et al.* (2014) 'Recent progress of colorimetric assays based on gold nanoparticles for biomolecules', *Fenxi Huaxue/ Chinese Journal of Analytical Chemistry*. doi: 10.1016/S1872-2040(13)60714-8.
7. Colvin, C. J. *et al.* (2015) 'The Carbonic Anhydrase Inhibitor Ethoxzolamide Inhibits the Mycobacterium tuberculosis PhoPR Regulon and Esx-1 Secretion and Attenuates Virulence', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(8), pp. 4436–4445. doi: 10.1128/aac.00719-15.
8. Dukyong, Y. (2017) 'What We Need to Prepare for the Fourth Industrial Revolution', *Healthcare Informatics Research*, 23(2), p. 75.
9. Deponti, G. N. *et al.* (2013) 'Delayed diagnosis and associated factors among new pulmonary tuberculosis patients diagnosed at the emergency department of a tertiary care hospital in Porto Alegre, South Brazil: A prospective patient recruitment study', *BMC Infectious Diseases*. doi: 10.1186/1471-2334-13-538.
10. Desikan, P. (2013) 'Sputum smear microscopy in tuberculosis: Is it still

relevant?', *Indian Journal of Medical Research*.

11. DiStefano, M. J. and Schmidt, H. (2016) 'mHealth for Tuberculosis Treatment Adherence: A Framework to Guide Ethical Planning, Implementation, and Evaluation', *Global Health: Science and Practice*, 4(2), pp. 211–221. doi: 10.9745/ghsp-d-16-00018.
12. Elghanian, R. *et al.* (1997) 'Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distance-dependent optical properties of gold nanoparticles', *Science*, 277(5329), pp. 1078–1081. doi: 10.1126/science.277.5329.1078.
13. Farhat, M. R. *et al.* (2016) 'Genetic determinants of drug resistance in mycobacterium tuberculosis and their diagnostic value', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi: 10.1164/rccm.201510-2091OC.
14. Ganavalli, S. A. *et al.* (2013) 'Pcr as a diagnostic tool for extra-pulmonary tuberculosis', *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. doi: 10.7860/JCDR/2013/5425.3075.
15. Glaziou, P. *et al.* (2013) 'Global epidemiology of tuberculosis', *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. doi: 10.1055/s-0032-1333467.
16. Gordon, S. V. and Parish, T. (2018) 'Microbe profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe', *Microbiology (United Kingdom)*, 164(4), pp. 437–439. doi: 10.1099/mic.0.000601.
17. Kauffmann, S. H. (2010) 'New Vaccine for Tuberculosis', *Lancet*, 375, pp. 2110–2119.
18. Kemenkes RI (2011) 'Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis', *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, p. 2011. doi: 614.542 Ind p.
19. Kemenkes RI (2013) 'RISET KESEHATAN DASAR'.
20. Kemenkes RI (2017) *Menkes RI: Mari Wujudkan Eliminasi TB Tahun 2030*. Available at: http://www.depkes.go.id/article/view/17112000002/menkes-ri-mari-wujudkan-eliminasi-tb-tahun-2030.html.
21. KEMKOMINFO (2018) *Indonesia Raksasa Teknologi Digital Asia*. Available at: https://kominfo.go.id/content/detail/6095/indonesia-raksasa-teknologi-digital-asia/0/sorotan_media.

22. Kumar, P. *et al.* (2015) 'Genetic mutations associated with rifampicin and isoniazid resistance in MDR-TB patients in North-West India', *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. doi: 10.5588/ijtld.14.0596.
23. L, Wallis. *et al.* (2017) 'A roadmap for the implementation of mHealth innovations for image-based diagnostic support in clinical and public-health settings: a focus on front-line health workers and health-system organizations.', *Global Health Action*, 10(sup3), p. 1340254.
24. Mor, Z. *et al.* (2012) 'Chest radiography validity in screening pulmonary tuberculosis in immigrants from a high-burden country', *Respiratory Care*.
25. Nema, V. (2012) 'Tuberculosis diagnostics: Challenges and opportunities', *Lung India*. doi: 10.4103/0970-2113.99112.
26. Paul, D. *et al.* (2012) 'Factors associated with delays in treatment initiation after tuberculosis diagnosis in two districts of India', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0039040.
27. Raviglione, M. and Sulis, G. (2016) 'Tuberculosis 2015: burden, challenges and strategy for control and elimination', *Infectious Disease Reports*. doi: 10.4081/idr.2016.6570.
28. Rossato Silva, D., Müller, A. M. and de Tarso Roth Dalcin, P. (2012) 'Factors associated with delayed diagnosis of tuberculosis in hospitalized patients in a high TB and HIV burden setting: A cross-sectional study', *BMC Infectious Diseases*. doi: 10.1186/1471-2334-12-57.
29. Ryu, Y. J. (2015) 'Diagnosis of pulmonary tuberculosis: Recent advances and diagnostic algorithms', *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. doi: 10.4046/trd.2015.78.2.64.
30. Suhail, A. (2018) 'Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosisInfection'.
31. S, Jonas. *et al.* (2015) 'Smartphone-based diagnostic for preeclampsia: an mHealth solution for administering the Congo Red Dot (CRD) test in settings with limited resources', *Journal of The American Medical Informatics Association*, 23(1), pp. 166–173.
32. Seifert, M. *et al.* (2015) 'Genetic mutations associated with isoniazid

resistance in Mycobacterium tuberculosis: A systematic review', *PLoS ONE*. doi: 10.1371/journal.pone.0119628.

33. Son, M., Lee, J. and Jang, D. J. (2014) 'Light-treated silica-coated gold nanorods having highly enhanced catalytic performances and reusability', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. doi: 10.1016/j.molcata.2014.01.010.
34. Thiha, A. and Ibrahim, F. (2015) 'A colorimetric Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) detection platform for a point-of-care dengue detection system on a lab-on-compact-disc', *Sensors (Switzerland)*, 15(5), pp. 11431–11441. doi: 10.3390/s150511431.
35. Tsai, T.-T. *et al.* (2017) 'Diagnosis of Tuberculosis Using Colorimetric Gold Nanoparticles on a Paper-Based Analytical Device', *ACS Sensors*, 2(9), pp. 1345–1354. doi: 10.1021/acssensors.7b00450.
36. Walker, T. M. *et al.* (2015) 'Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: A retrospective cohort study', *The Lancet Infectious Diseases*. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00062-6.
37. WHO (2015a) *Sustainable Development Goal 3*.
38. WHO (2015b) 'The End TB Strategy, World Health Organisation, Geneva'.
39. WHO (2017a) *Global Tuberculosis Report*.
40. WHO (2017b) *Indonesia TB Situation Update 2017*.
41. Wu, W., Allebach, J. P. and Analoui, M. (2000) 'Imaging Colorimetry Using a Digital Camera *', *Journal of Imaging Science and Technology*, 44(4), pp. 267–279.